

原 著

ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセルの うつ病・うつ状態に対する安全性・有効性の検討

——使用成績調査——

野 本 佳 介¹・比 嘉 辰 伍¹
吉 永 ゆかり²・岡 山 明 史³
藤 森 美香子³・小 山 卓 己³

要 旨

ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル（イフェクサー[®] SRカプセル，以下，本剤）を服薬したうつ病・うつ状態の患者を対象に，本剤の12週間服薬完了例として900例の収集を目標に使用成績調査を実施した。安全性解析対象集団は65歳以上の高齢者189例，肝機能障害を有する患者68例を含む1334例で，766例（57.4%）は24週間を超えて本剤を服薬していた。副作用発現割合は23.39%であり，主な副作用は悪心（5.47%），傾眠（3.75%）および便秘（2.55%）で，投与初期数週での発現が多かった。重篤な副作用は4例に4件認められた。副作用発現割合に影響のある背景リスク因子は認められなかった。有効性解析対象集団は1312例で，本剤の投与によりハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）スコア，モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）スコア，全般改善度はいずれも改善し，病態の改善が示された。また，その改善の程度は，増量パターンや最高服薬量による大きな違いは認められなかった。以上より，長期にわたる本剤の安全性および有効性に大きな問題はなく日常診療でも使用できると考えられた。

1：ヴィアトリス製薬株式会社 メディカル・アフケアーズ統括部

2：ファイザーR&D合同会社 市販後調査企画マネジメント部

3：同 バイオメトリクス・データマネジメント統括部

責任著者連絡先：ヴィアトリス製薬株式会社 メディカル・アフケアーズ統括部 野本佳介

〒105-0001 東京都港区虎ノ門5-11-2

E-mail：Keisuke.Nomoto@viatris.com

Safety and Effectiveness of Venlafaxine Extended-release Capsules in Patients with Depression or Depressed State : A Post-marketing Surveillance

Keisuke Nomoto¹, Shingo Higa¹, Yukari Yoshinaga², Akifumi Okayama³,
Mikako Fujimori³ and Takumi Koyama³

1 : Medical Affairs, Viatriis Pharmaceuticals Japan Inc.

2 : Post Marketing Study Strategy and Management, Pfizer R&D Japan G.K.

3 : Biometrics and Data Management, Pfizer R&D Japan G.K.

Corresponding author : Keisuke Nomoto

Medical Affairs, Viatriis Pharmaceuticals Japan Inc.

5-11-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-0001

E-mail : Keisuke.Nomoto@viatriis.com

緒 言

ベンラファキシン塩酸塩は、神経伝達物質であるセロトニンおよびノルアドレナリンの両方の再取り込みを阻害する抗うつ薬〔セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor, 以下, SNRI)〕として、1981年に米国ワイス社 (現・ファイザー社) で発見された¹⁾。当初、ベンラファキシンは1日2~3回投与の即放錠として開発され、1993年にニュージャージーランドで承認された。その後、治療アドヒアランスの向上を目的として、1日1回投与の徐放性カプセル製剤であるイフェクサー® SRカプセル (以下, 本剤) が開発され、1997年にスイスで承認されたのをはじめ、同年8月と10月にそれぞれ英国と米国で承認されて以降、2021年1月現在、90以上の国と地域で承認されている。本剤は、すでに海外において大うつ病性障害などの治療薬として浸透しており、米国の治療アルゴリズム (Texas Medication Algorithm Project) では、精神病性の特徴を伴わないうつ病治療の第一選択薬として推奨され、また他の第一選択薬には反応しない、または忍容性がないために治療変更を要する

場合の第二選択薬としても推奨されている²⁾。本邦では、ファイザー(株)が2015年9月に「うつ病・うつ状態」を効能・効果として製造販売承認を取得し、日本うつ病学会治療ガイドライン³⁾では、軽症うつ病に対しては基礎的介入の上で検討する治療選択肢の1つとして、中等症・重症うつ病に対しては第一選択薬として、本剤を含む新規抗うつ薬〔選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI), SNRIおよびミルタザピン〕が推奨されている。

本剤は90以上の国と地域で承認されており、20年以上の豊富な使用経験を有する。製造販売後に日本人で顕著にリスクが増大する可能性は低いと考えられたが、医薬品リスク管理計画において追加の医薬品安全性監視活動に使用成績調査を設定し、うつ病・うつ状態に対する本剤の使用実態下における安全性および有効性を検討するために、本剤の12週間服薬完了例として900例の収集を目標に使用成績調査を実施した。

I 対象および方法

1. 試験方法および対象

本調査は、本剤を服薬した患者を対象とした多施設共同オープン調査である。症例登録は中央登録方式を採用し、症例登録期間は2016年4月から2019年3月に、調査期間は2016年4月から2020年3月に設定した。

本剤を少なくとも1回以上服薬した患者のうち、投与禁忌に該当する患者を除外し、本剤の投与開始日を含めて14日以内に調査登録された症例を本調査の対象として、精神科、心療内科、内科、神経科、神経内科等、150～200施設で契約例数に達するまで症例を登録した。登録例として1200例、本剤の12週間服薬完了例として900例を目標症例数として、最大52週（1年間）を観察期間とした。ただし、本剤の中止症例については、最終服薬日から28日後までの情報を収集した。

なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成16年12月20日厚生労働省令第171号）を遵守している。

2. 収集情報

患者背景として病歴、治療歴、肝機能および腎機能障害の有無、過去の自殺念慮または自殺企図の有無を含む情報を収集した。観察期間中は、本剤の投与記録、調査中止記録、うつ病・うつ状態に対する前治療薬、併用薬物療法および非薬物療法、その他の併用薬物療法、臨床検査値、妊娠の有無、安全性および有効性に関する臨床評価情報を収集した。

3. 安全性に関する評価項目

有害事象は、ICH国際医薬用語集日本語版バージョン23.0（MedDRA/J v. 23.0）の器官別大分類および基本語で集計した。重篤な有害事象とは、死亡、生命を脅かすもの、入院または入院期間の延長、永続的または顕著な障害・機能不全、先天異常/先天性欠損を来すもの、その他の医学的に重要な事象、障害に

つながるおそれのある事象とした。本剤との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

安全性に関する重点項目は、セロトニン症候群、痙攣、離脱症候群、血圧上昇/高血圧クリーゼ/心拍数増加、QT延長/トルサード・ド・ポアント（TdP）、脂質への影響、低ナトリウム血症/抗利尿ホルモン不適合症候群（SIADH）、皮膚粘膜眼症候群（SJS）/中毒性表皮壊死融解症（TEN）/多形紅斑、アナフィラキシー、尿閉、自殺念慮/自殺企図、躁病/軽躁、異常出血：斑状出血/血腫/鼻出血/点状出血（生命を脅かす出血に至る）、敵意・攻撃性、虚血性心疾患、無顆粒球症/再生不良性貧血/汎血球減少症/好中球数減少/血小板数減少、間質性肺疾患、増量時のノルアドレナリン作用の増強（不眠、血圧上昇等）、軽度または中等度肝機能障害患者における安全性、および軽度または中等度腎機能障害患者における安全性を評価した。

4. 有効性に関する評価項目

1) Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) スコア

STAR*D版 SIGH-D（HAM-D/IDS-C併用評価用構造化面接日本語版からの抽出版）ver. 1.1⁴⁾を用い、HAM-D 17項目（HAM-D₁₇）合計点を算出した。さらに、うつの中核症状を示すHAM-D₆合計点（HAM-D₁₇のうち6項目「1：抑うつ気分」、「2：罪責感」、「7：仕事と活動」、「8：精神運動抑制」、「10：不安、精神症状」および「13：身体症状、一般的」の合計点⁵⁾）、不安・身体症状スコア合計点（HAM-D₁₇のうち6項目「10：不安、精神症状」、「11：不安、身体症状」、「12：身体症状、消化器系」、「13：身体症状、一般的」、「15：心気症」および「17：病識」の合計点）、睡眠障害スコア合計点（HAM-D₁₇のうち3項目「4：入眠障害」、「5：熟眠障害」および「6：早朝睡眠障害」の合計点⁶⁾）を算出した。

2) Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) スコア

構造化面接ガイド (SIGMA) によるMADRS⁷⁾を日本精神科評価尺度研究会監修の評価トレーニングシート ver. 1.2を用い、各項目および合計点を評価した。

3) 臨床全般印象度 (CGI)

概括重症度 (CGI-S) は、疾患の概括重症度であり、次の7段階で評価した。1: 症状なし, 正常, 2: 正常と病的状態の境界の状態, 3: 軽度の病的状態, 4: 中等度の病的状態, 5: やや重度の病的状態, 6: 重度の病的状態, 7: 最も重度の病的状態。

全般改善度 (CGI-I) は、薬物治療による変化か否かにかかわらず、疾患の全般的な改善度を示すものであり、本剤投与開始前 (投与開始日を含む) と比較して、次の7段階で評価した。1: 著明改善, 2: 中等度改善, 3: 軽度改善, 4: 不変, 5: やや悪化, 6: 悪化, 7: 重篤に悪化。

5. データ解析

安全性解析対象集団は、本剤の投与が確認され、安全性に関する情報が得られた症例とし、有効性解析対象集団は、安全性解析対象集団から有効性評価が全く報告されていない症例、「うつ病・うつ状態」として診断されていない症例を除外した集団とした。また、有効性解析対象集団のうち添付文書で規定された禁忌に該当するか判断不能 (または確認できない) 症例を除外し、さらに添付文書の用法及び用量の範囲で服薬した症例を探索的集団とした。なお、添付文書の用法及び用量では、「年齢、症状に応じて1日225mgを超えない範囲で適宜増減する」とされているが、この点については考慮せず、1回の増量幅が75mg/day 以外の症例は探索的集団から除外した。

安全性については、安全性解析対象集団での副作用発現割合を算出し、さらに、患者背景を基に安全性に関する部分集団解析を行い、

リスク比および95%信頼区間 (CI) を算出した。要因として、肝機能障害 (有/無), 腎機能障害 (有/無), 年齢 (15歳以上65歳未満に対し小児, 高齢者), 最高服薬量, 妊娠 (有/無), 合併症 (有/無), うつ病・うつ状態に対する併用薬物療法 (有/無), 性別, うつ病相 (初発/再発), うつ病・うつ状態の直近のエピソード期間 (中央値3カ月以下/3カ月超), うつ病・うつ状態に対する前治療薬 (有/無), うつ病・うつ状態の罹病期間 (中央値1年/1年超), ベースラインのCGI-Sスコア (4未満/4以上) を設けた。ただし、10例未満の水準がある場合、該当水準に対するリスク比は算出しなかった。

有効性については、有効性解析対象集団および探索的集団を用い、臨床評価項目の実測値およびベースラインからの変化量の要約統計量を算出し、経時推移図を作成した。中止日のデータとして、本剤の投与を中止した場合は本剤の漸減開始日、あるいは該当時期の評価がない場合は該当時期に近い評価結果を用いた。また、観察期間終了日までに経過観察のために来院し評価を実施した場合、調査終了時として、そのデータを用いた。HAM-D₁₇合計点がベースラインと比較して50%以上減少した症例の割合 (%) をHAM-D₁₇反応率、ベースライン時のHAM-D₁₇合計点が7を超えている患者において、HAM-D₁₇合計点が7以下 (寛解と定義される値) となった症例の割合 (%) をHAM-D₁₇寛解率と定義し、それぞれの値と正確法による両側95%CIを算出した。また、75mg/dayを超える増量を行った患者を対象に、増量パターン (75mg/dayから150mg/dayの範囲内への増量または150mg/dayから225mg/dayの範囲内への増量) ごとに、すべての増量時点を対象として、増量前後の変化量の要約統計量を算出した。なお、増量後の評価実施の目安は増量4週後とする。ただし、該当時期の評価がない場合は、該当時期に近い増量後の評価結果を用い

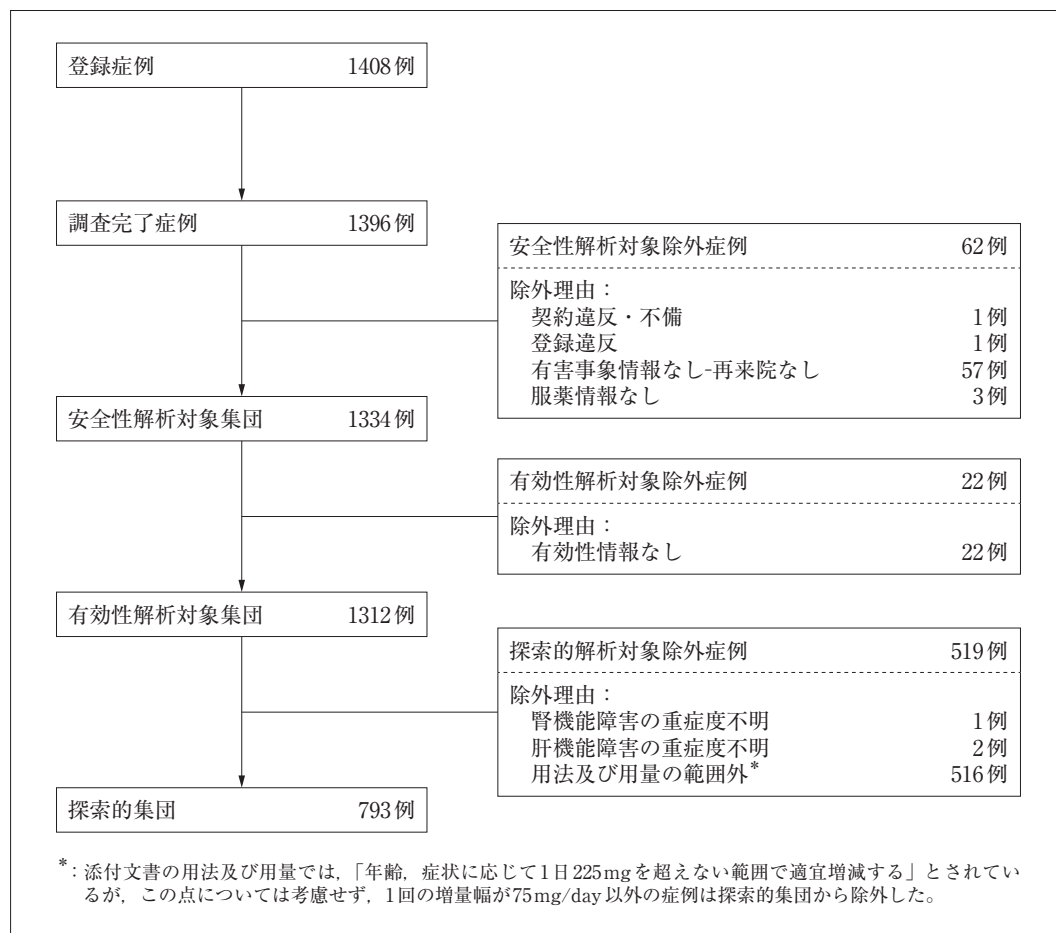


図1 症例構成

た。さらに，最高服薬量別に，HAM-Dスコアの経時推移図を作成した。

Ⅱ 結 果

1. 症例の構成

報告症例の構成を図1に示す。本調査の契約が締結された176施設から1408例が登録され，このうち156施設から1396例の調査票が回収された。調査票を回収した症例のうち，有害事象情報がない等の理由で62例を除外し，安全性解析対象集団は1334例とした。有効性解析対象集団は，有効性に関する情報が得られなかった22例を安全性解析対象集団から

除外し，1312例とした。さらに有効性解析対象集団から，添付文書の用法及び用量の範囲外で服薬した症例516例，用法及び用量の範囲内で服薬したかを確認できなかった重症度不明の腎機能障害を有する症例1例および肝機能障害を有する症例2例を除いた793例を探索的集団とした。

安全性解析対象集団1334例のうち本剤の服薬を中止した症例の割合は，全体で52.5% (700/1334例) であった。多くみられた中止理由 (重複あり) は，再来院なし19.9% (265/1334例)，有害事象12.1% (162/1334例)，臨床効果不十分7.6% (101/1334例) の順であった。期間別にみた有害事象による中止は，1週以下

で2.5% (34/1334例), 1週超2週以下で2.0% (26/1290例), 2週超4週以下で2.7% (33/1226例), 4週超12週以下で3.4% (38/1125例), 12週超24週以下で1.4% (13/922例) および24週超で2.3% (18/766例) であった。

2. 患者背景

安全性解析対象集団, 有効性解析対象集団および探索的集団の患者背景を表1に示す。

安全性解析対象集団1334例のうち, 男性は48.5% (647/1334例), 女性は51.5% (687/1334例) であった。平均年齢は44.3歳で, 15歳未満の患者は1例 (0.1%), 65歳以上の高齢者は189例 (14.2%) 含まれていた。本剤はうつ病・うつ状態にある患者のみに投与されており, その罹病期間の中央値は1年, 63.1%が初発であった。合併症を有する症例は42.1% (561/1334例) であり, 不眠症を有する症例の割合16.2% (216/1334例) が最も高かった。肝機能障害および腎機能障害を有する症例は, それぞれ5.1% (68/1334例) および1.0% (14/1334例) であった。HAM-D₁₇合計点の平均±標準偏差は21.1±8.0で, 最小～最大は, 1～50であった。うつ病・うつ状態に対する前薬物療法を受けていた症例の割合は47.0% (627/1334例) であった。うつ病・うつ状態に対する併用薬物療法を受けている症例の割合は68.6% (915/1334例) であり, 主な併用薬物療法の内訳 (10%以上) は, アリピプラゾール12.7% (170/1334例), スルピリド10.9% (146/1334例), ミルタザピン10.7% (143/1334例), プロチゾラム10.5% (140/1334例) であった。

有効性解析対象集団および探索的集団の患者背景は, 安全性解析対象集団と大きな違いはなかった。

3. 投与期間, 投与量および増量パターン

安全性解析対象集団について本剤の服薬状況を表2に示す。

本調査の観察期間における服薬期間の内訳は, 12週超が922例 (69.1%) であり, 24週超

52週以下が746例 (55.9%), 52週超が20例 (1.5%) と, 24週を超えて服薬した症例が多かった。

本剤の用法及び用量は, 「通常, 成人にはベンラファキシンとして1日37.5mgを初期用量とし, 1週後より1日75mgを1日1回食後に経口投与する。なお, 年齢, 症状に応じ1日225mgを超えない範囲で適宜増減するが, 増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として75mgずつ行うこと」とある⁸⁾。本調査の結果, 初期服薬量は, 37.5mg/day以下の割合〔98.4% (1312/1334例)〕が最も高かった。初期服薬量が37.5mg/day以下の1312例のうち3例が18.75mg/dayでの服薬であった。本剤初期服薬量が37.5mg/dayを超えた症例は, 22例であった。また, 本剤服薬開始後の最高服薬量では225mg/day以下が99.6% (1329/1334例) であり, このうち37.5mg/day超75mg/day以下の割合が33.2% (443/1334例) で最も高かった。

最高服薬量別の服薬期間を別表1に示す。37.5mg/day以下は, 服薬期間が短い症例が多いが, それ以上の服薬量では, 24週を超えた症例の割合が多かった。

増量パターン別の服薬状況を別表2に示す。用法及び用量に従って初期用量37.5mg/dayから75mg/dayへの増量が施された症例の割合は76.4% (1019/1334例) であった。さらに, 症例の割合が多かった増量パターンは, 75mgずつの増量であり, 75mg/dayから150mg/dayへの増量が35.9% (479/1334例), 150mg/dayから225mg/dayへの増量が19.4% (259/1334例) であった。増量までの服薬期間で多かったのは, 37.5mg/dayから75mg/dayへの増量の場合, 1週超2週以下43.9% (585/1334例), 75mg/dayから150mg/dayへの増量の場合, 2週超4週以下18.7% (249/1334例), そして150mg/dayから225mg/dayへの増量の場合, 4週超12週以下10.3% (137/1334例) であった。

表1 患者背景

背景因子		安全性解析対象 集団 (n = 1334)	有効性解析対象 集団 (n = 1312)	探索の集団 (n = 793)
性別	男	647 (48.5)	637 (48.6)	399 (50.3)
	女	687 (51.5)	675 (51.4)	394 (49.7)
年齢 (歳)	15歳未満	1 (0.1)		
	15歳以上65歳未満	1144 (85.8)		
	65歳以上	189 (14.2)		
	18歳未満		7 (0.5)	3 (0.4)
	18歳以上65歳未満		1118 (85.2)	679 (85.6)
	65歳以上		187 (14.3)	111 (14.0)
	平均±標準偏差	44.3±15.8	44.3±15.9	44.7±15.7
身長 (cm)	例数	599	592	341
	平均±標準偏差	162.90±8.84	162.86±8.84	162.65±8.60
体重 (kg)	例数	589	582	334
	平均±標準偏差	61.39±14.92	61.28±14.39	61.41±14.00
BMI (kg/m ²)	例数	578	571	328
	平均±標準偏差	23.01±4.53	23.00±4.41	23.09±4.45
初回処方時の入院/外来	入院	66 (4.9)	65 (5.0)	36 (4.5)
	外来	1268 (95.1)	1247 (95.0)	757 (95.5)
調査対象の疾患	うつ病・うつ状態のみ	1331 (99.8)	1309 (99.8)	792 (99.9)
	うつ病・うつ状態+その他	3 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.1)
罹病期間 (うつ病・うつ状態) (年)	例数	1162	1150	702
	最小～最大	0.0～49.0	0.0～49.0	0.0～49.0
	四分位範囲	0.25～4.75	0.25～4.75	0.25～5.00
	中央値	1.00	1.00	1.04
	不明	172	162	91
うつ病相	初発	842 (63.1)	826 (63.0)	503 (63.4)
	再発	488 (36.6)	485 (37.0)	289 (36.4)
	不明	4 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
うつ病・うつ状態の 直近のエピソード期間 (月数)	例数	1328	1306	788
	最小～最大	0.0～150.0	0.0～150.0	0.0～150.0
	四分位範囲	2.00～6.00	2.00～6.00	2.00～6.00
	中央値	3.00	3.00	3.00
合併症	あり	561 (42.1)	555 (42.3)	349 (44.0)
不眠症*	あり	216 (16.2)		

(表つづく)

(表のつづき)

背景因子		安全性解析対象 集団 (n = 1334)	有効性解析対象 集団 (n = 1312)	探索的集団 (n = 793)
肝機能障害	あり	68 (5.1)	68 (5.2)	38 (4.8)
肝機能障害の重症度	軽度	54 (79.4)	54 (79.4)	38 (100.0)
	中等度	12 (17.6)	12 (17.6)	0 (0.0)
	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)
腎機能障害	あり	14 (1.0)	14 (1.1)	10 (1.3)
腎機能障害の重症度	軽度	9 (64.3)	9 (64.3)	7 (70.0)
	中等度	3 (21.4)	3 (21.4)	3 (30.0)
	重度	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)
	不明	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)
HAM-D ₁₇ 合計点	例数	1259	1259	758
	平均 ± 標準偏差	21.1 ± 8.0	21.1 ± 8.0	21.8 ± 8.3
	最小～最大	1～50	1～50	3～50
	四分位範囲	16.0～26.0	16.0～26.0	16.0～26.0
	中央値	20.0	20.0	21.0
MADRS 合計点	26点未満	384 (28.8)	384 (29.3)	192 (24.2)
	26点以上	518 (38.8)	518 (39.5)	342 (43.1)
	不明	432 (32.4)	410 (31.3)	259 (32.7)
CGI-S スコア	4 未満	190 (14.2)	190 (14.5)	86 (10.8)
	4 以上	983 (73.7)	983 (74.9)	617 (77.8)
	不明	161 (12.1)	139 (10.6)	90 (11.3)
うつ病・うつ状態に対する 前薬物療法	あり	627 (47.0)	618 (47.1)	369 (46.5)
うつ病・うつ状態に対する 併用薬物療法	あり	915 (68.6)	901 (68.7)	538 (67.8)
うつ病・うつ状態に対する 主な併用薬*	アリピプラゾール	170 (12.7)		
	スルピリド	146 (10.9)		
	ミルタザピン	143 (10.7)		
	プロチゾラム	140 (10.5)		
その他の併用薬物療法	あり	559 (41.9)	552 (42.1)	361 (45.5)
うつ病・うつ状態に対する 前非薬物療法	あり	222 (16.6)	222 (16.9)	147 (18.5)
うつ病・うつ状態に対する 併用非薬物療法	あり	390 (29.2)	386 (29.4)	234 (29.5)

* : 安全性解析対象集団でのみ解析

表内の数字は症例数 (%) あるいは各項目で示された要約統計量である。

表2 本剤の服薬状況（安全性解析対象集団）

総症例数		1334
服薬期間 (休薬期間を含む)	1週以下	44 (3.3)
	1週超, 2週以下	64 (4.8)
	2週超, 4週以下	101 (7.6)
	4週超, 12週以下	203 (15.2)
	12週超, 24週以下	156 (11.7)
	24週超, 52週以下	746 (55.9)
	52週超	20 (1.5)
初期服薬量	37.5mg/day以下	1312 (98.4)
	37.5mg/day超, 75mg/day以下	21 (1.6)
	75mg/day超, 150mg/day以下	1 (0.1)
最高服薬量	37.5mg/day以下	271 (20.3)
	37.5mg/day超, 75mg/day以下	443 (33.2)
	75mg/day超, 150mg/day以下	327 (24.5)
	150mg/day超, 225mg/day以下	288 (21.6)
	225mg/day超	5 (0.4)

表内の数字は症例数（％）である。

腎機能障害を有する症例14例の本剤初期服薬量は、医師評価が重度であった1例を除き、いずれも37.5mg/dayであった。また、最高服薬量はいずれも225mg/day以下であった。重度の1例の初期服薬量は75mg/dayであり、その後の増量は行われていなかった。

肝機能障害を有する症例68例の本剤初期服薬量は、軽度の1例（初期服薬量は75mg/day）を除く67例が37.5mg/dayであったものの、最高服薬量については、中等度肝機能障害を有する12例のうち7例が112.5mg/dayを超えて服薬していた。

4. 安全性に関する評価

1) 安全性解析対象集団の副作用発現情報

副作用発現状況を表3に示す。安全性解析対象集団1334例のうち、副作用は312例に478件認められ、副作用発現割合は23.39%であった。主な副作用は、悪心〔5.47%（73/1334例）〕、

傾眠〔3.75%（50/1334例）〕および便秘〔2.55%（34/1334例）〕であった。いずれかの副作用の初発は、服薬開始1週以内の107例が最も多く、それ以降、1週超2週以内に27例、2週超4週以内に46例、4週超12週以内に70例、12週超に51例認められた。1週以内では悪心が43例と最も多かった。

重篤な副作用は4例に4件認められ、副作用発現割合は0.30%であった。発現した事象は軽躁、自殺企図、躁病および自然流産（各1例）であった。以下に、重篤な副作用を発現した症例の詳細を述べる。

軽躁を発現した症例は27歳の男性で、合併症として緑内障および不眠症に罹患していた。本剤の初期服薬量は37.5mg/dayであり、最高服薬量は75mg/dayであった。本剤服薬開始28日目に軽躁を発現し、本剤の服薬は中止した。本事象の転帰は消失・回復であった。

表3 副作用発現割合（安全性解析対象集団）

総症例数	1334		
副作用発現症例数（％）	312（23.39）		
副作用発現件数	478		
重篤な副作用発現症例数（％）	4（0.30）		
重篤な副作用発現件数	4		
器官別大分類	n（％）	事象名	n（％）
感染症および寄生虫症	1（0.07）	胃腸炎	1（0.07）
血液およびリンパ系障害	1（0.07）	貧血	1（0.07）
代謝および栄養障害	21（1.57）	過食	1（0.07）
		高コレステロール血症	2（0.15）
		高脂血症	4（0.30）
		食欲減退	13（0.97）
		低ナトリウム血症	1（0.07）
精神障害	57（4.27）	リビドー減退	1（0.07）
		易刺激性	2（0.15）
		遺尿	1（0.07）
		強迫性症状	1（0.07）
		恐怖	1（0.07）
		恐怖症	1（0.07）
		軽躁	5（0.37）
		幻覚	1（0.07）
		幻視	1（0.07）
		幻聴	3（0.22）
		故意の自傷行為	1（0.07）
		攻撃性	1（0.07）
		自殺企図	1（0.07）
		自殺念慮	1（0.07）
		初期不眠症	2（0.15）
		睡眠時随伴症	1（0.07）
		睡眠障害	5（0.37）
		早朝覚醒型不眠症	1（0.07）
		中期不眠症	4（0.30）
		敵意	1（0.07）
		怒り	2（0.15）
		不安	2（0.15）
		不快気分	1（0.07）
		不眠症	23（1.72）
		妄想	1（0.07）

（表つづく）

〔表3 副作用発現割合（安全性解析対象集団）のつづき〕

器官別大分類	n (%)	事象名	n (%)
(精神障害のつづき)		薬物恐怖症	1 (0.07)
		抑うつ症状	1 (0.07)
		譫妄	1 (0.07)
		躁病	6 (0.45)
神経系障害	94 (7.05)	アカシジア	2 (0.15)
		ジスキネジア	1 (0.07)
		ミオクロヌス	1 (0.07)
		安静時振戦	1 (0.07)
		過眠症	4 (0.30)
		感覚鈍麻	2 (0.15)
		傾眠	50 (3.75)
		構語障害	1 (0.07)
		振戦	3 (0.22)
		精神的機能障害	1 (0.07)
		体位性めまい	1 (0.07)
		注意力障害	1 (0.07)
		頭痛	21 (1.57)
		浮動性めまい	21 (1.57)
		片頭痛	1 (0.07)
		味覚不全	1 (0.07)
眼障害	2 (0.15)	眼瞼浮腫	1 (0.07)
		光視症	1 (0.07)
耳および迷路障害	5 (0.37)	耳不快感	1 (0.07)
		耳鳴	3 (0.22)
		頭位性回転性めまい	1 (0.07)
心臓障害	13 (0.97)	動悸	12 (0.90)
		頻脈	1 (0.07)
血管障害	5 (0.37)	ほてり	1 (0.07)
		起立性低血圧	2 (0.15)
		高血圧	1 (0.07)
		低血圧	1 (0.07)
		末梢冷感	1 (0.07)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.30)	あくび	1 (0.07)
		咽喉絞扼感	1 (0.07)
		呼吸困難	1 (0.07)
		息詰まり感	1 (0.07)

(表つづく)

(表のつづき)

器官別大分類	n (%)	事象名	n (%)
胃腸障害	128 (9.60)	おくび	1 (0.07)
		悪心	73 (5.47)
		胃炎	3 (0.22)
		胃食道逆流性疾患	1 (0.07)
		胃腸障害	2 (0.15)
		下痢	9 (0.67)
		口の感覚鈍麻	1 (0.07)
		上腹部痛	4 (0.30)
		腹痛	3 (0.22)
		腹部不快感	5 (0.37)
		腹部膨満	1 (0.07)
		便秘	34 (2.55)
		慢性胃炎	1 (0.07)
		流涎過多	1 (0.07)
		嘔吐	7 (0.52)
肝胆道系障害	11 (0.82)	肝機能異常	8 (0.60)
		肝障害	2 (0.15)
		薬物性肝障害	1 (0.07)
皮膚および皮下組織障害	13 (0.97)	アレルギー性皮膚炎	1 (0.07)
		湿疹	2 (0.15)
		寝汗	2 (0.15)
		多汗症	7 (0.52)
		冷汗	1 (0.07)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.07)	筋骨格硬直	1 (0.07)
腎および尿路障害	10 (0.75)	尿失禁	2 (0.15)
		尿閉	1 (0.07)
		排尿困難	6 (0.45)
		頻尿	2 (0.15)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.07)	自然流産	1 (0.07)
生殖系および乳房障害	4 (0.30)	射精障害	3 (0.22)
		性機能不全	1 (0.07)

(表つづく)

自殺企図を発現した症例は33歳の女性で、合併症として頸肩腕症候群に罹患していた。本剤の初期服薬量は37.5mg/dayであり、最高服薬量は225mg/dayであった。本剤服薬開始

259日目に自殺企図を発現し、本剤の服薬は中止した。本事象の転帰は消失・回復であった。

躁病を発現した症例は48歳の女性であり、本剤の初期服薬量は37.5mg/day、最高服薬量

〔表3 副作用発現割合（安全性解析対象集団）のつづき〕

器官別大分類	n (%)	事象名	n (%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	36 (2.70)	異常感	3 (0.22)
		活動性低下	1 (0.07)
		胸痛	2 (0.15)
		倦怠感	21 (1.57)
		口渴	5 (0.37)
		治療効果減弱	1 (0.07)
		不快感	1 (0.07)
		浮腫	1 (0.07)
		薬剤離脱症候群	1 (0.07)
		離脱症候群	2 (0.15)
臨床検査	12 (0.90)	眼圧上昇	1 (0.07)
		血圧上昇	6 (0.45)
		血中コレステロール増加	1 (0.07)
		血中トリグリセリド増加	1 (0.07)
		高比重リポ蛋白減少	1 (0.07)
		脂質異常	1 (0.07)
		心拍数増加	1 (0.07)
		体重増加	2 (0.15)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.07)	鎮静合併症	1 (0.07)

副作用は、MedDRA/J v. 23.0の器官別大分類および基本語で集計した。

は225mg/dayであった。本剤服薬開始90日目に躁病を発現し、本剤の服薬は中止した。本事象の転帰は未回復であった。

自然流産を発現した症例は29歳の女性で、合併症として胃炎および不眠症に罹患していた。本剤の初期服薬量は37.5mg/dayであり、最高服薬量は225mg/dayであった。本剤服薬開始141日目に妊娠が判明し、本剤の服薬は一時中断したが、その後、自然流産を発現した（発現日不明）。自然流産を発現後、本剤服薬を再開した。

使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用）は40例に48件認められ、副作用発現割合は3.00%であった。複数例に認めた副作用は、高脂血症〔4例（0.30%）〕、胃炎および異常感〔各3例（0.22%）〕、胃腸障害お

よび胸痛〔各2例（0.15%）〕であった。

2) 重点調査項目

安全性に関する重点調査項目別の副作用発現割合を表4に示す。重要な特定されたリスクのうち、副作用で多く認められたのは、離脱症候群であり、副作用発現割合は1.05%（14/1334例）で、離脱症候群に該当する副作用として発現した事象は悪心（3例）が最も多かった。この離脱症候群に対し、本剤の処置は、服薬中止5例、一時中断または減量6例およびその他（なし、増量）3例であった。転帰は未回復の1件（離脱症候群）および不明の1件（悪心）を除き、いずれも消失・回復または軽快であった。次に多く認められた脂質への影響に該当する副作用は9例に10件あり、副作用発現割合は0.67%であり、高脂血症（4例）

表4 重点調査項目別の副作用発現割合（安全性解析対象集団）

重点調査項目	有害事象	副作用
重要な特定されたりリスク		
セロトニン症候群	0 (0.00)	0 (0.00)
痙攣	1 (0.07)	0 (0.00)
離脱症候群	14 (1.05)	14 (1.05)
血圧上昇/高血圧クリーゼ/心拍数増加	9 (0.67)	8 (0.60)
QT延長/トルサード・ド・ポアント (TdP)	0 (0.00)	0 (0.00)
脂質への影響	12 (0.90)	9 (0.67)
低ナトリウム血症/抗利尿ホルモン不適合症候群 (SIADH)	1 (0.07)	1 (0.07)
皮膚粘膜眼症候群 (SJS)/中毒性表皮壊死融解症 (TEN)/多形紅斑	0 (0.00)	0 (0.00)
アナフィラキシー	1 (0.07)	0 (0.00)
尿閉	1 (0.07)	1 (0.07)
重要な潜在的リスク		
自殺念慮/自殺企図	11 (0.82)	2 (0.15)
躁病/軽躁	12 (0.90)	11 (0.82)
異常出血：斑状出血/血腫/鼻出血/点状出血（生命を脅かす出血に至る）	1 (0.07)	0 (0.00)
敵意・攻撃性	2 (0.15)	2 (0.15)
虚血性心疾患	0 (0.00)	0 (0.00)
無顆粒球症/再生不良性貧血/汎血球減少症/好中球数減少/血小板数減少	0 (0.00)	0 (0.00)
間質性肺疾患	0 (0.00)	0 (0.00)
増量時のノルアドレナリン作用の増強（不眠，血圧上昇等）	12 (0.90)	6 (0.45)

総症例数は1334例。表内の数字は症例数（％）である。

が最も多かった。この副作用に対し、本剤の処置はいずれもその他（なし，増量）であった。転帰は未回復6件が最も多く，不明2件（高脂血症および血中コレステロール増加の各1件）および軽快2件であった。

重要な潜在的リスクでは，躁病/軽躁が最も多く，副作用発現割合は0.82％（11/1334例）であった。発現した事象は躁病（6例），軽躁（5例）であった。この副作用に対し，本剤の処置は，中止6例，一時中断または減量4例およびその他（なし，増量）1例であった。転帰は未回復の2件（躁病）を除き，消失・

回復または軽快であった。次に多く認められたのは，増量時のノルアドレナリン作用の増強（不眠，血圧上昇等）であり，75mg/dayを超える増量時に6例に6件が認められ，副作用発現割合は0.45％であった。発現した事象は不眠症（3例），血圧上昇（2例），早朝覚醒型不眠症（1例）であった。本剤の処置は，中止1例，一時中断または減量1例，その他（なし，増量）4例であり，転帰は，いずれも軽快であった。

3) 特別な患者背景を有する症例における安全性

安全性解析対象集団のうち15歳未満の小児は1例であった。当該症例に副作用は認められなかった。

65歳以上の高齢者189例のうち、副作用は53例に76件認められ、副作用発現割合は28.04%であった。主な副作用（2.0%以上に発現）は、傾眠および悪心〔各3.70%（7/189例）〕、浮動性めまい〔3.17%（6/189例）〕、食欲減退および倦怠感〔各2.65%（5/189例）〕、便秘および頭痛〔各2.12%（4/189例）〕であり、認められた副作用の種類は安全性解析対象集団全体と大きな差異は認められなかった。1例（0.53%）に低ナトリウム血症（非重篤）が認められた。本剤の服薬を中止し、転帰は消失・回復となった。

妊娠婦の症例は4例であった。副作用は1例に1件（自然流産、重篤）認められ、副作用発現割合は25.00%（1/4例）であった。

腎機能障害を有する症例は14例であった。副作用は1例に1件（あくび、非重篤）認められ、副作用発現割合は7.14%（1/14例）であった。なお、禁忌となる重度の腎機能障害（糸球体ろ過量が15mL/min未満）ではないが、先天性嚢胞腎を合併しており重度の腎機能障害を有すると医師より報告された症例1例では、副作用は認められなかった。

肝機能障害を有する症例は68例であった。副作用は19例に29件認められ、副作用発現割合は27.94%（19/68例）であった。主な副作用（2.0%以上に発現）は、悪心〔5.88%（4/68例）〕、肝機能異常〔4.41%（3/68例）〕、傾眠、浮動性めまい、排尿困難および血圧上昇〔各2.94%（2/68例）〕であった。

4) 安全性に影響を与えられとされる患者背景因子

患者背景因子別に副作用発現割合の集計解析を行い、要因別に副作用発現割合とリスク比を算出した。副作用発現割合のリスク比が、

2以上または0.5以下であった患者背景因子は腎機能障害のみであった。腎機能障害「なし」の副作用発現割合が23.56%（311/1320例）であったのに対し、「あり」の副作用発現割合は、7.14%（1/14例）であり、そのリスク比（腎機能障害「あり」/腎機能障害「なし」）は0.303であったが、95%CIは0.046~2.009と1を含んでいた。

5. 有効性に関する評価

1) HAM-Dスコアの経時推移

有効性解析対象集団のHAM-D₁₇合計点は、ベースラインで21.1±8.0（n=1259）であった。図2-(a)に示すように、各観察時期の評価対象症例数は異なるが、HAM-D₁₇合計点は経時的に減少が認められ、ベースラインからの変化量（平均±標準偏差）は、服薬開始4週目で-6.0±6.6、8週目で-9.1±7.4、12週目で-12.3±7.6であり、それ以降、維持され、調査終了時または中止日には、-12.5±9.3であった。HAM-D₁₇反応率および寛解率は、経時的に増加し、調査終了時または中止日でそれぞれ61.7%（95%CI：58.6~64.8）および51.2%（95%CI：48.0~54.4）であった〔図2-(b)(c)〕。

HAM-D₁₇の項目別スコアは、図3-(a)に示すように、ベースラインから調査終了時または中止日でいずれも減少していた。17項目の中で変化量（平均±標準偏差）が最も大きかった項目は「抑うつ気分（悲しみ、絶望的、ふがいなさ、無価値感）」の-1.5±1.1であり、次いで「仕事と活動」の-1.4±1.2、「不安、精神症状」の-1.1±1.1であった。うつ病の中核症状を評価するHAM-D₆合計点、不安・身体症状スコア合計点および睡眠障害スコア合計点のベースラインの実測値は、それぞれ11.0±3.5、7.1±3.3および3.2±1.8であり、投与12週まで経時的に減少し、その後、維持された〔図3-(b)~(d)〕。

探索的集団におけるHAM-Dスコアも、有効性解析対象集団と同様に推移した（別図1

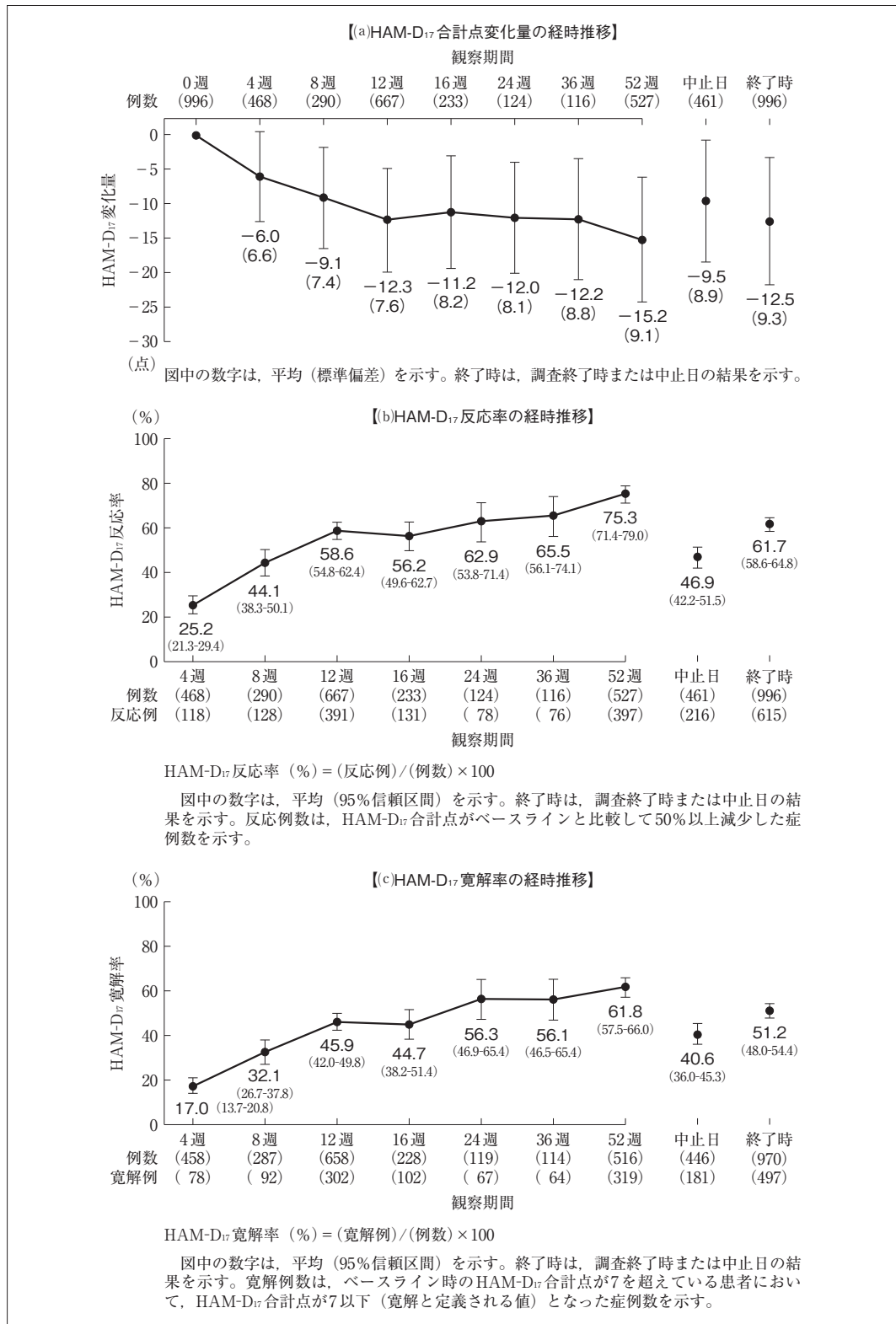


図2 HAM-D₁₇合計点の変化量、反応率および寛解率の経時推移 (有効性解析対象集団)

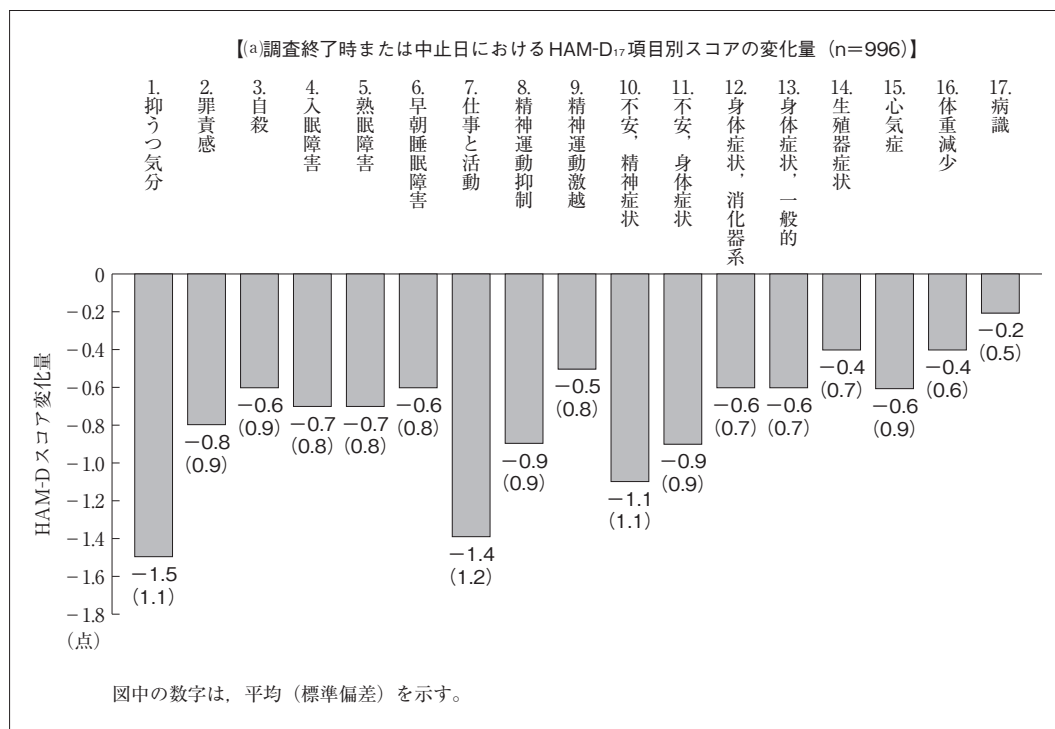


図3 HAM-D₁₇項目別スコア，HAM-D₆合計点，不安・身体症状スコア合計点および睡眠障害スコア合計点の変化量の経時推移（有効性解析対象集団）(1)

および別図2)。

2) MADRSスコアの経時推移

有効性解析対象集団においてMADRS合計点の実測値（平均±標準偏差）は、ベースラインの27.3±9.5 (n=902) から本剤服薬により経時的に減少した。変化量は4週目で-7.5±9.0，8週目で-11.6±10.7，12週目で-15.4±9.6であり，以後，維持され，調査終了時または中止日には，-16.1±11.7であった〔図4-(a)〕。

MADRSの各項目はいずれも各評価時点でベースラインから減少した。図4-(b)にベースラインからの調査終了時または中止日での変化量（平均±標準偏差）を示す。10項目の中で変化量が最も大きかったのは「外見に表出される悲しみ」および「言葉で表現された悲しみ」で，それぞれ-2.0±1.5，-2.0±1.6 (n=765) であった。

探索的集団においてMADRS合計点の実測

値（平均±標準偏差）は，ベースラインで28.6±9.3 (n=534) であった。本集団のMADRS合計点の変化量および各項目での変化量の推移は，有効性解析対象集団と同様の減少が認められた（別図3）。

3) CGI-Iの経時推移

有効性解析対象集団のCGI-Iの推移を図5に示す。CGI-Iは，服薬開始12週目で著明改善30.0% (199/664例)，中等度改善26.4% (175/664例) および軽度改善31.9% (212/664例) と88.3% (586/664例) で改善が認められ，52週目では著明改善44.1% (235/533例)，中等度改善33.4% (178/533例) および軽度改善16.5% (88/533例) と94.0% (501/533例) で改善していた。調査終了時または中止日の時点で著明改善35.3% (364/1032例)，中等度改善25.7% (265/1032例) および軽度改善19.3% (199/1032例) で，80.2% (828/1032例)

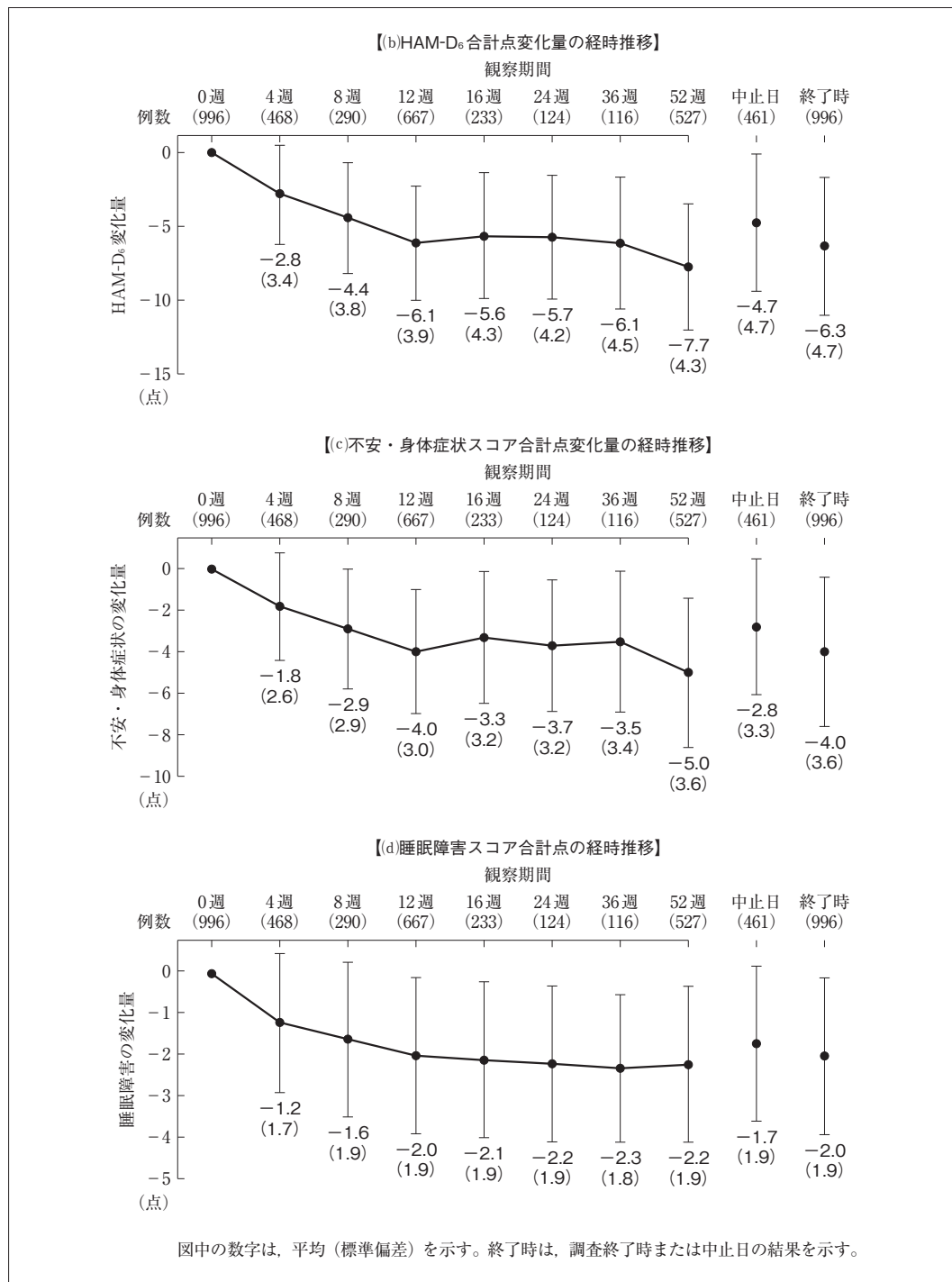


図3 HAM-D₁₇項目別スコア，HAM-D₆合計点，不安・身体症状スコア合計点および睡眠障害スコア合計点の変化量の経時推移（有効性解析対象集団）(2)

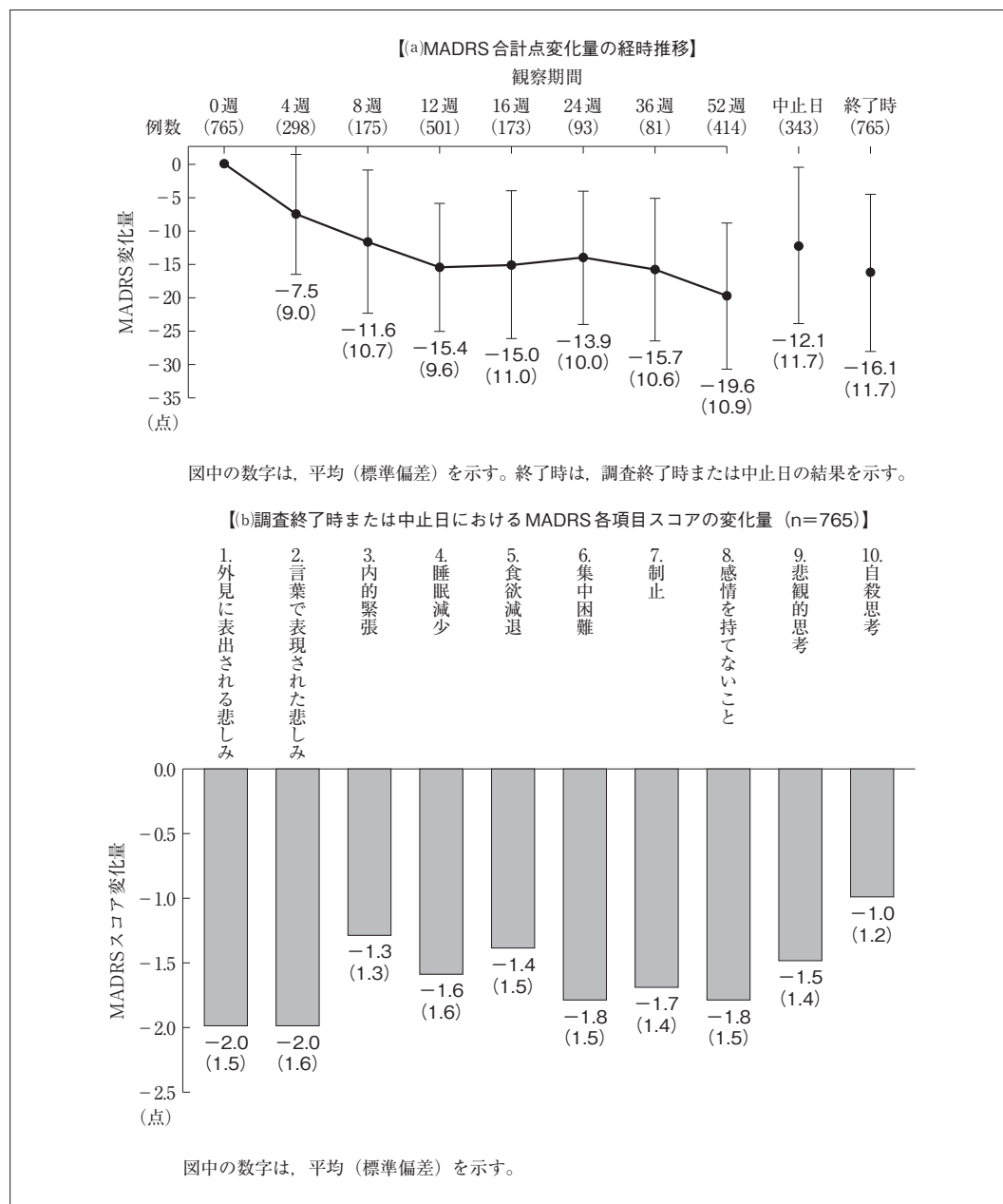


図4 MADRS 合計点の経時推移および各項目スコアの変化量 (有効性解析対象集団)

の症例で改善が認められた。探索的集団の CGI-I も同様に改善の推移を示した (別図4)。

4) 増量別および最高服薬量別有効性

有効性解析対象集団を用いて、代表的増量パターン別に増量前から増量4週後における

HAM-D スコアおよび MADRS スコアの変化を表5に示す。75mg/day から 150mg/day の範囲内の増量パターン (75mg/day→150mg/day) および 150mg/day から 225mg/day の範囲内の増量パターン (150mg/day→225mg/day)

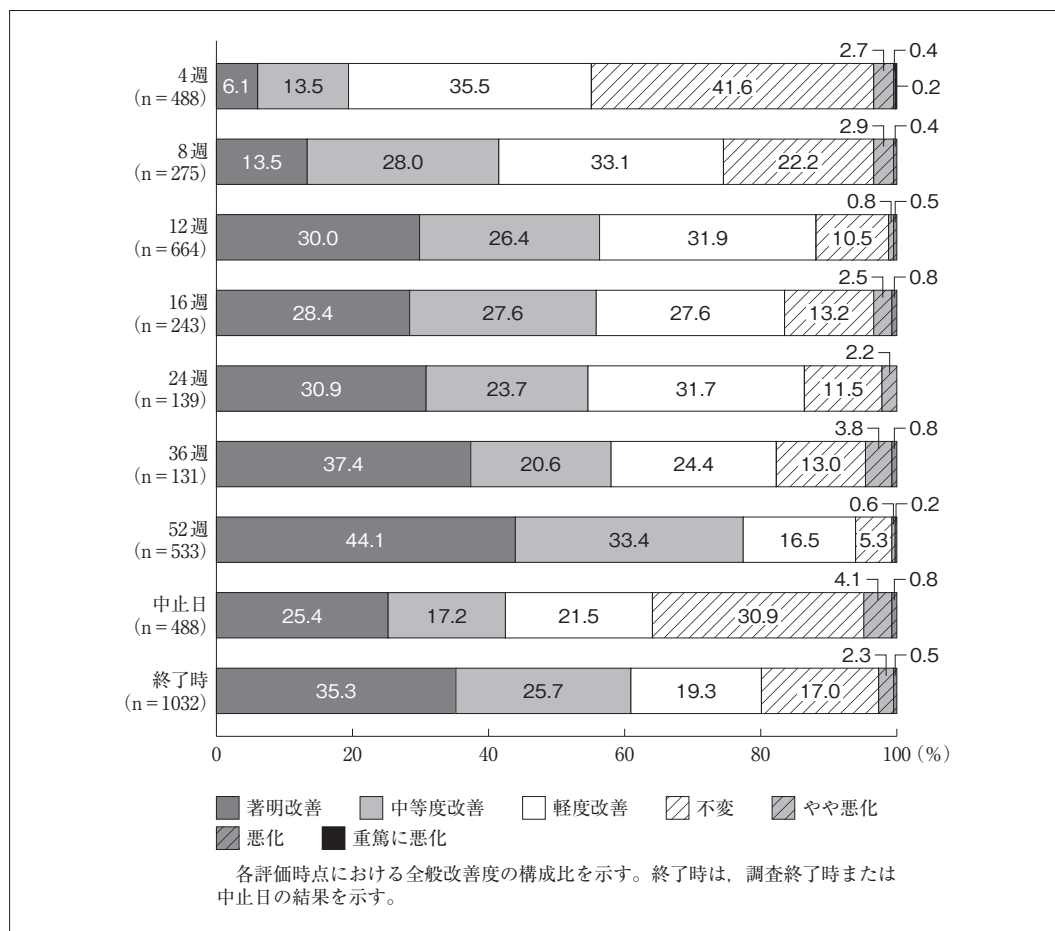


図5 観察時期別全般改善度 (CGI-I) (有効性解析対象集団)

表5 HAM-DスコアおよびMADRSスコアの増量前後における変化 (有効性解析対象集団)

評価項目	本剤の増量パターン	
	75mg/day→150mg/dayの範囲内	150mg/day→225mg/dayの範囲内
HAM-D, n	263	92
HAM-D ₁₇ 合計点の変化量, 平均±S.D.	-4.9±6.1	-5.1±6.2
HAM-D ₆ 合計点の変化量, 平均±S.D.	-2.5±3.2	-2.6±3.1
不安・身体症状スコアの合計点の変化量, 平均±S.D.	-1.7±2.3	-1.7±2.5
睡眠障害スコアの合計点の変化量, 平均±S.D.	-0.8±1.6	-0.9±1.6
MADRS, n	159	43
MADRS合計点の変化量, 平均±S.D.	-6.7±8.1	-6.2±8.7

S.D.: 標準偏差

day)において、HAM-D₁₇合計点、HAM-D₆合計点、不安・身体症状スコアおよび睡眠障害スコアの合計点は、増量後いずれも減少していた。

MADRS合計点も増量後に減少が認められた。ただし、症例数は異なるものの、150mg/day→225mg/dayの増量パターンと比較して、75mg/day→150mg/dayの増量パターンでの変化量が大きかった。

最高服薬量別の有効性については、探索的集団におけるHAM-Dスコアの経時推移を図6に示す。HAM-D₁₇合計点、HAM-D₆合計点、不安・身体症状スコア合計点および睡眠障害スコア合計点のいずれにおいても最高服薬量が37.5mg/day超～75mg/day以下の群は服薬開始8週目までに、それ以上の最高服薬量の群は12週目までに、概ね最大の効果となり、その後もその効果は維持された。HAM-D₁₇合計点のベースラインからの変化量は、調査終了時または中止日において37.5mg/day超～75mg/day以下の群、75mg/day超～150mg/day以下の群および150mg/day超～225mg/day以下の群で、それぞれ -14.1 ± 9.6 ($n=307$)、 -13.8 ± 9.4 ($n=151$) および -12.2 ± 8.5 ($n=158$) であった。

Ⅲ 考 察

本調査は、本剤を少なくとも1回以上服薬した患者を対象に実施し、安全性解析対象集団は1334例とした。この中には65歳以上の高齢者が189例 (14.2%)、肝機能障害を有する患者68例 (5.1%)、腎機能障害を有する患者14例 (1.0%)、さらに、少数例の小児や妊婦等の特別な背景を有する症例が含まれていた。また、627例 (47.0%) の症例は前薬物療法を受けていた。このように、本剤は、実臨床で様々な患者層で使用されていることが示された。

本剤の服薬状況を期間別にみると、24週超

は766例 (57.4%) であった。抗うつ薬の治療継続率は新規うつ病患者において24週後には、40%前後まで低下するとの報告がある⁹⁾¹⁰⁾。前述のように本調査では約半数の症例が前治療を受けており、さらに、調査方法や治療環境が異なるため、直接比較することに限界があるものの、過去の報告と比較して本剤の継続率はやや高かった。

本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはベンラファキシンとして1日37.5mgを初期用量とし、1週後より1日75mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日225mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として75mgずつ行うこと」とある⁸⁾。本調査結果において本剤初期服薬量は、用法及び用量に記載されている初期用量の37.5mg/day以下の割合が98.4%と最も高かった。さらに、用法及び用量に示されたとおりに、75mg/dayずつ225mg/dayを超えない範囲で段階的に増量するパターンが多かった。患者の状態に応じ、用法及び用量で適宜増減も認められており、概ね添付文書の用法及び用量に従って本剤の投与がなされていた。

安全性解析対象集団での副作用発現割合は23.39% (312/1334例) であった。その多くは、投与初期数週間に認められ、主な副作用は、悪心5.47%、傾眠3.75%および便秘2.55%であった。本剤承認時までの国内臨床試験の併合解析で認められた副作用で最も発現割合が高かったものは悪心33.5%、次いで腹部不快感 (腹痛、膨満、便秘等を含む) 27.2%および傾眠26.9%であり⁸⁾、本調査で認められた副作用の種類は、これまでの国内臨床試験で認められた副作用の種類と大きく変わらなかった。さらに、本調査では、重要な特定されたリスクとして調査した項目のうち、離脱症候群が1.05%に認められたが、それ以外の項目の発現割合はいずれも1%未満であった。重要な潜在的风险として、本剤の作用機序

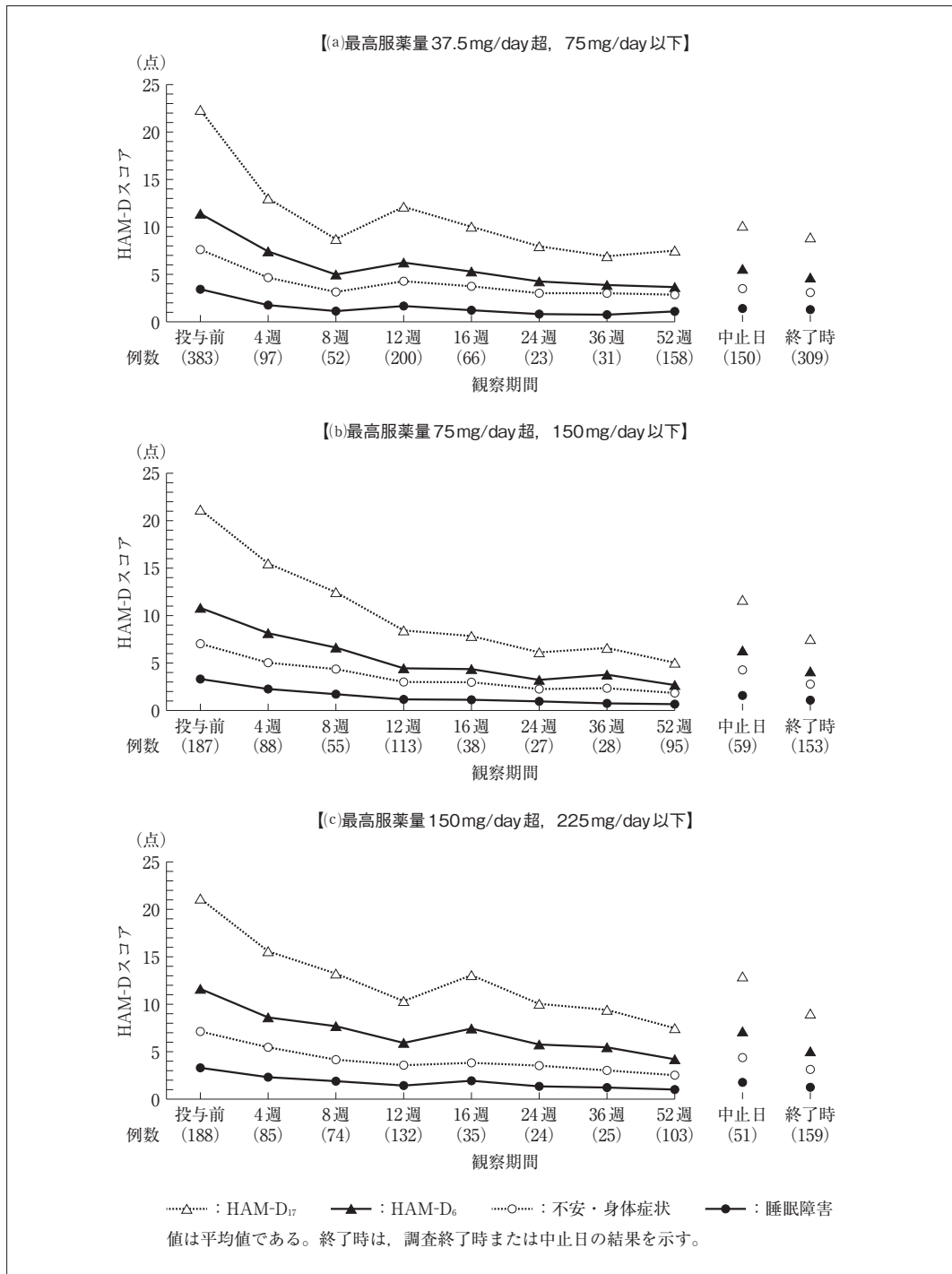


図6 最高服薬量別 HAM-D スコアの経時推移 (探索的集団)

に関連する増量時のノルアドレナリン作用の増強（不眠，血圧上昇等）が0.45%認められたが，転帰はいずれも軽快であり，問題となる症例はなかった。したがって，本調査の副作用発現状況について，特記すべき事項はないと考えた。

本調査で肝機能障害や腎機能障害を有する患者への投与は，添付文書の用法及び用量に概ね準じていた。さらに，特記すべき副作用は認められなかった。今後も個々の背景に応じた用法及び用量の遵守と患者の安全性に留意した投与は重要である。

本剤の有効性に関し，HAM-D₁₇合計点は経時的に減少し，HAM-D₁₇各項目，HAM-D₆合計点，不安・身体症状スコア合計点および睡眠障害スコア合計点，さらにMADRS合計点および各項目についても，HAM-D₁₇合計点と同様に経時的に減少しており，本剤の投与が継続された症例ではうつ病の様々な症状が改善していることが確認された。特に，HAM-Dの「抑うつ気分（悲しみ，絶望的，ふがいなさ，無価値感）」とMADRSの「外見に表出される悲しみ」と「言葉で表現された悲しみ」に改善を認めた。調査終了時または中止日のHAM-D₁₇反応率および寛解率はそれぞれ61.7%および51.2%であり，CGI-Iによる評価は著明改善35.3%（364/1032例）を含む80.2%（828/1032例）の症例で改善と判定された。試験デザイン，患者背景の違い，服薬量，投与期間が異なるため，直接の比較は難しいが，これらの結果は承認時まで実施された臨床試験結果と同様の傾向を示している¹⁾¹¹⁾。本調査では，添付文書に記載された用法及び用量での探索的集団でも有効性を検討したが，その結果は有効性解析対象集団といずれの評価項目でも同様であった。これらの結果は，本剤のうつ病治療における有効性を支持しているものと考ええる。

日本うつ病学会治療ガイドライン³⁾では，抗うつ薬を低用量で使用していて反応がない

場合は，有害作用が臨床上問題とならない範囲で十分量まで増量を行うことが勧められている。増量パターン75mg/day→150mg/dayおよび150mg/day→225mg/dayと比較すると，HAM-D₁₇合計点，HAM-D₆合計点，不安・身体症状スコア合計点および睡眠障害スコア合計点ならびにMADRS合計点のいずれの尺度でも増量後4週目で同程度の減少を示した。最高服薬量別に比較しても，HAM-D₁₇合計点および関連スコアは用量にかかわらず同程度に減少していた。国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照試験）では有効性の主要評価項目（HAM-D₁₇合計点のベースラインからの変化量）において，忍容性に問題がなければ高用量まで増量を行った本剤の可変用量群でプラセボ群に対する有意な差が確認されていなかったが¹⁾，日常診療下において75mg/dayを超える高用量まで増量を行った場合には，増量後に一定の改善が認められた。このことから，患者の状態に応じて添付文書の範囲内で十分量まで増量する意義はあるものと考えられた。

本調査は，対照群をおかない非介入の調査であり，結果の解釈には一定の限界があるものの，日常診療下における本剤の安全性および有効性プロファイルを示すものであり，有用な情報を臨床現場に提供できるものとする。

<謝辞>

本報告にあたり，調査にご協力いただいた，医療機関および当該機関の先生方に厚く御礼申し上げます。

利益相反

著者は，ヴィアトリス製薬株式会社およびファイザーR&D合同会社の社員である。本調査はファイザー株式会社の委託によりファイザーR&D合同会社が実施した。

最後に本稿はヴィアトリス製薬株式会社の資金提供により作成され，全著者は本稿の作成および重要な修正に関与し，本稿の最終版を承認している。

文書作成はGood Publication Practice (GPP3) の国際ガイドラインに従っている。論文作成にあたっては、株式会社ウィズウィグによるサポートを受けた。

文 献

- 1) Higuchi T, Kamijima K, Nakagome K, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of venlafaxine extended release and a long-term extension study for patients with major depressive disorder in Japan. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016 ; **31** : 8-19.
- 2) Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, et al. The Texas Medication Algorithm Project : report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry.* 1999 ; **60** : 142-156.
- 3) 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会. 日本うつ病学会治療ガイドラインⅡ. うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害2016. <https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/20190724-02.pdf> [Last accessed 21 June 2021]
- 4) 稲田俊也, 山本暢朋, 佐藤康一ほか. 大うつ病性障害の検証型治療継続アルゴリズムSTAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) : その臨床評価とエビデンス. 東京, 星和書店 ; 2011.
- 5) Bech P. Rating scales for affective disorders : their validity and consistency. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1981 ; **295** : 1-101.
- 6) Cleary P, Guy W. Factor analysis of the Hamilton depression scale. *Drugs Exp Clin Res.* 1977 ; **1** : 115-120.
- 7) 稲田俊也, 岩本邦弘, 高橋長秀, 山本暢朋. In : 稲田俊也編, MADRSを使いこなす. SIGMAを用いたMADRS日本語版によるうつ病の臨床評価 改訂第3版. 東京, じほう ; 2013.
- 8) ファイザー株式会社. イフェクサー[®] SR カプセル 37.5mg, 同 75mg 添付文書, 2020年6月改訂 (第2版).
- 9) Sawada N, Uchida H, Suzuki T, et al. Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression : a chart review. *BMC Psychiatry.* 2009 ; **9** : 38.
- 10) 岩田仲生, 木村敏史, 藤田信明. 本邦における抗うつ薬治療中止の実態と抗うつ薬服用患者を対象としたインターネット調査が示す早期抗うつ薬治療中止の背景要因. 新薬と臨牀 2011 ; **60** : 1655-1666.
- 11) ファイザー株式会社. イフェクサー[®] SR カプセル 37.5mg・75mg 医薬品インタビューフォーム, 2020年6月改訂 (第7版).

(次ページより別表1, 2, 別図1~4を掲載)

別表1 最高服薬量の服薬期間（安全性解析対象集団）

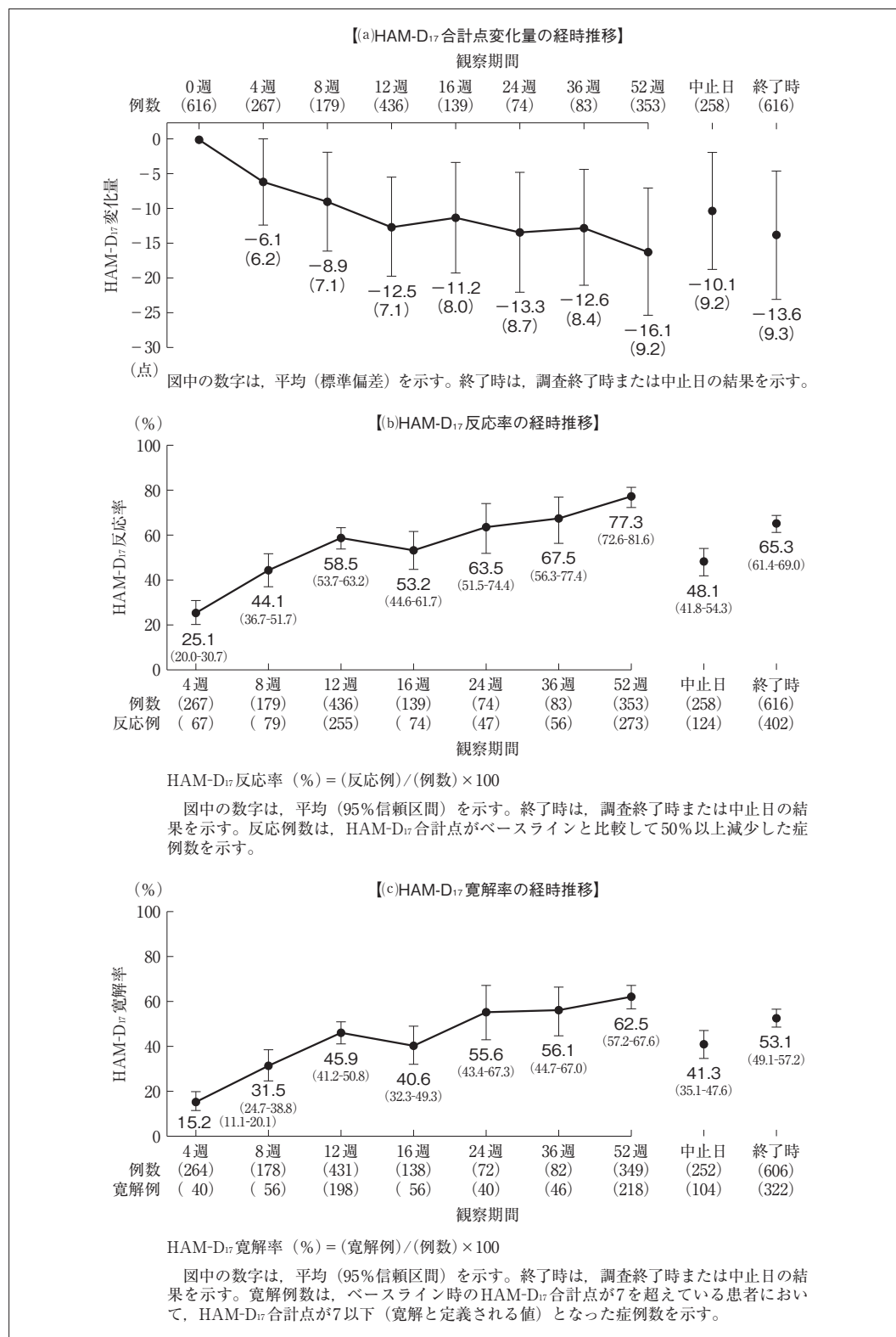
最高服薬量	服薬期間（休薬期間を含む）							
	1週以下	1週超, 2週以下	2週超, 4週以下	4週超, 12週以下	12週超, 24週以下	24週超, 52週以下	52週超	計
37.5mg/day以下	43 (3.2)	41 (3.1)	45 (3.4)	45 (3.4)	20 (1.5)	76 (5.7)	1 (0.1)	271 (20.3)
37.5mg/day超, 75mg/day以下	1 (0.1)	23 (1.7)	42 (3.1)	81 (6.1)	54 (4.0)	235 (17.6)	7 (0.5)	443 (33.2)
75mg/day超, 150mg/day以下	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.9)	49 (3.7)	48 (3.6)	212 (15.9)	6 (0.4)	327 (24.5)
150mg/day超, 225mg/day以下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	28 (2.1)	33 (2.5)	219 (16.4)	6 (0.4)	288 (21.6)
225mg/day超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.4)
計	44 (3.3)	64 (4.8)	101 (7.6)	203 (15.2)	156 (11.7)	746 (55.9)	20 (1.5)	1334 (100)

総症例数は1334例。表内の数字は症例数（％）である。

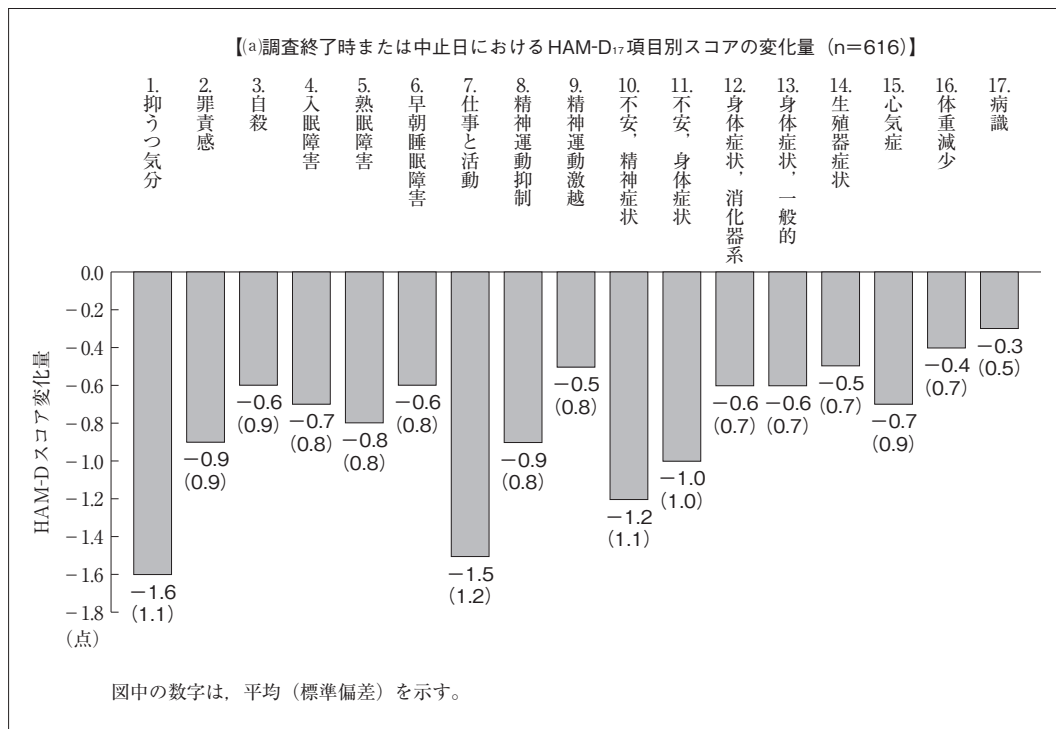
別表2 本剤の増量パターン（安全性解析対象集団）

増量パターン (増量前→増量後) (mg/day)	服薬期間（休薬期間を含む）							計
	1週以下	1週超, 2週以下	2週超, 4週以下	4週超, 12週以下	12週超, 24週以下	24週超, 52週以下	52週超	
0→37.5	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	9 (0.7)
0→75	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.1)	11 (0.8)
0→150	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
0→225	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
18.75→37.5	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
37.5→75	53 (4.0)	585 (43.9)	265 (19.9)	97 (7.3)	14 (1.0)	5 (0.4)	0 (0.0)	1019 (76.4)
37.5→150	0 (0.0)	3 (0.2)	6 (0.4)	12 (0.9)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (1.6)
37.5→225	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
75→112.5	0 (0.0)	4 (0.3)	40 (3.0)	49 (3.7)	13 (1.0)	8 (0.6)	0 (0.0)	114 (8.5)
75→150	0 (0.0)	20 (1.5)	249 (18.7)	170 (12.7)	23 (1.7)	17 (1.3)	0 (0.0)	479 (35.9)
75→225	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	7 (0.5)
112.5→150	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (1.0)	37 (2.8)	11 (0.8)	5 (0.4)	0 (0.0)	67 (5.0)
112.5→187.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
150→187.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (1.1)	3 (0.2)	4 (0.3)	0 (0.0)	22 (1.6)
150→225	0 (0.0)	0 (0.0)	61 (4.6)	137 (10.3)	44 (3.3)	17 (1.3)	0 (0.0)	259 (19.4)
150→275	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
150→450	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)
187.5→225	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.4)	2 (0.1)	4 (0.3)	0 (0.0)	12 (0.9)

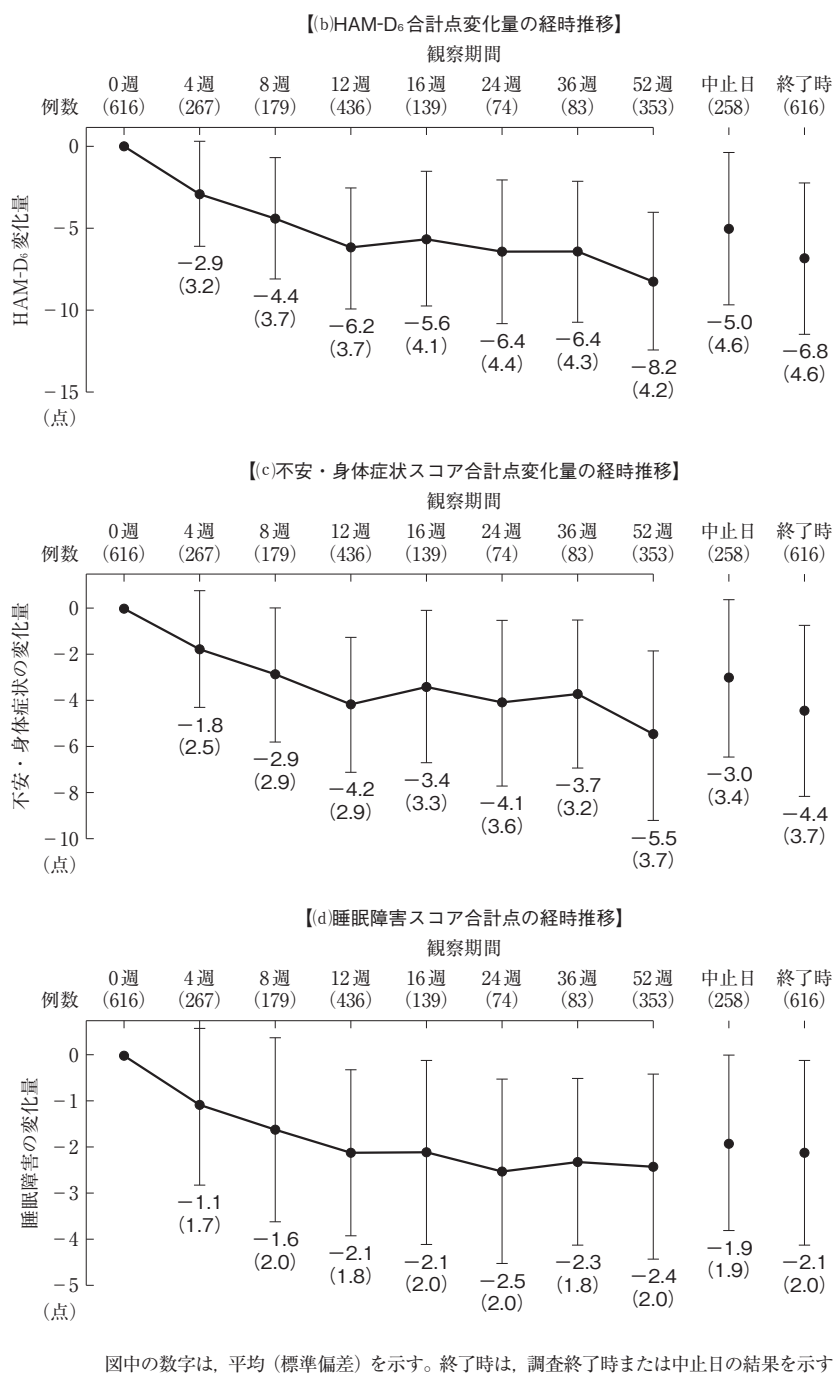
総症例数は1334例。表内の数字は症例数（％）である。



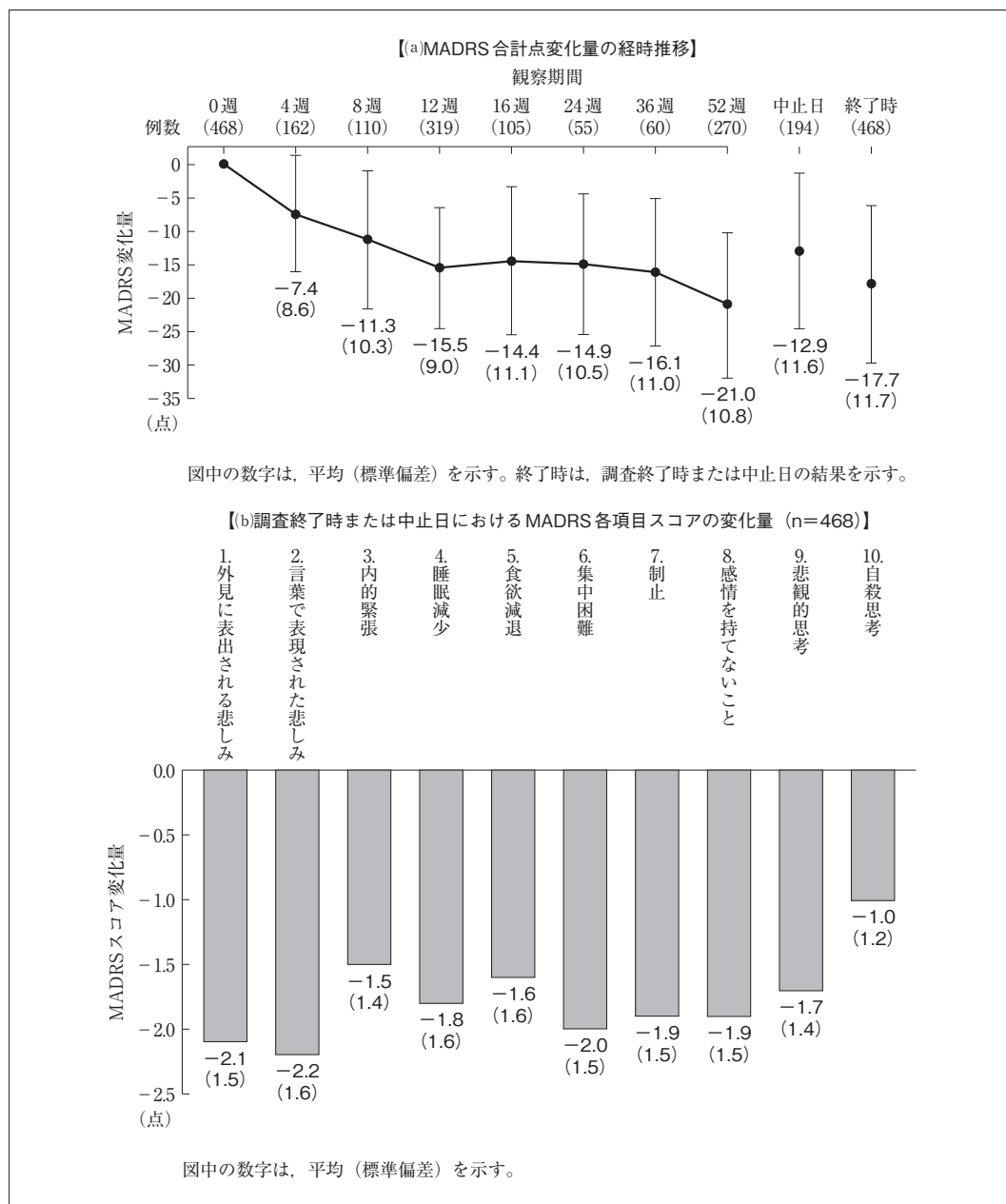
別図1 HAM-D₁₇合計点の変化量、反応率および寛解率の経時推移 (探索的集団)



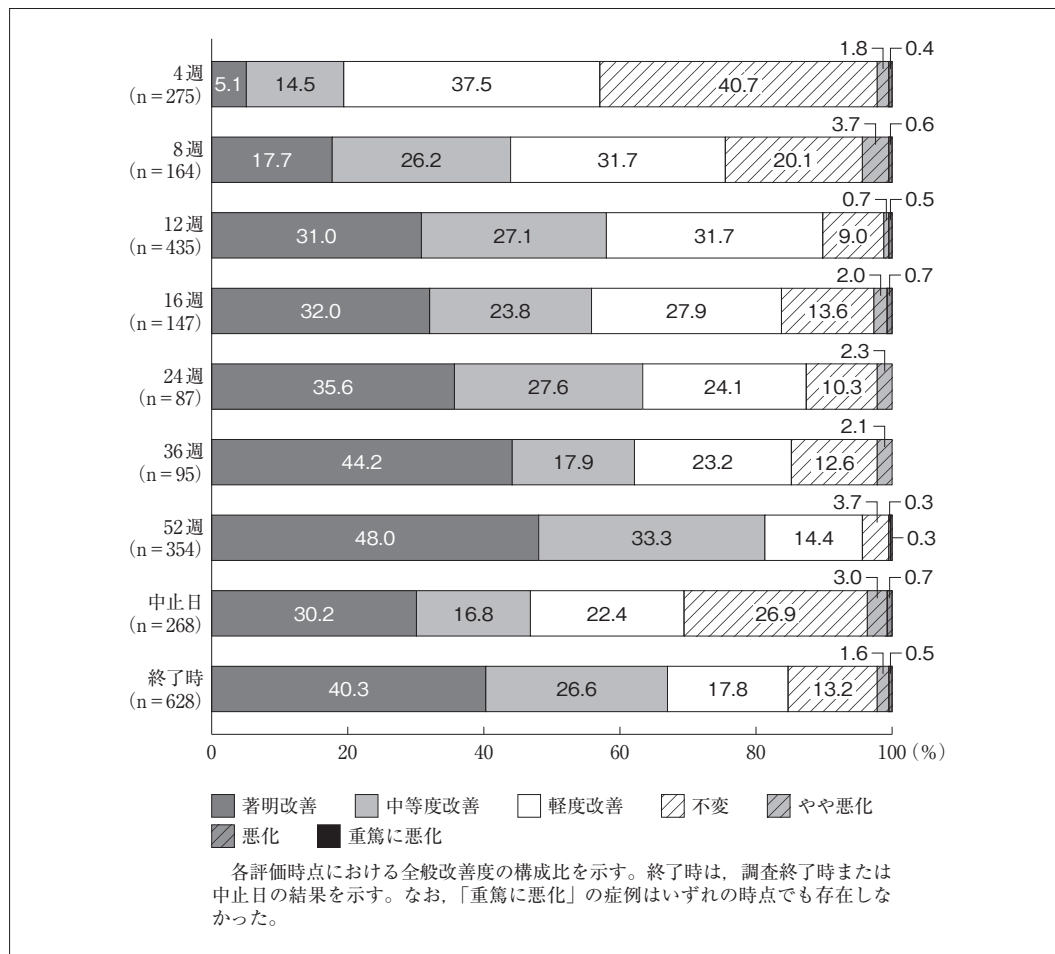
別図2 HAM-D₁₇項目別スコア，HAM-D₆合計点，不安・身体症状スコア合計点および睡眠障害スコア合計点の変化量の経時推移（探索的集団）(1)



別図2 HAM-D₁₇項目別スコア, HAM-D₆合計点, 不安・身体症状スコア合計点および睡眠障害スコア合計点の変化量の経時推移（探索的集団）(2)



別図3 MADRS 合計点の経時推移および各項目スコアの変化量 (探索的集団)



別図4 観察時期別全般改善度 (CGI-I) (探索的集団)

(受理日：2021年7月26日)